

Министерство здравоохранения Оренбургской области
ГБОУ ВПО ОрГМУ МЗ РФ
Кафедра эпидемиологии и инфекционных болезней
ООО Медицинский центр «Диметра»

«УТВЕРЖДАЮ»

Председатель совета по внедрению
достижений медицинской науки

_____ В.Н.Аверьянов

**СИНДРОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА В ТОНКОЙ
КИШКЕ У ДЕТЕЙ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА.**

(информационно – методическое письмо)

Оренбург, 2016

Коллектив авторов:

д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии и инфекционных
болезней ГБОУ ВПО ОрГМУ МЗ РФ, Заслуженный врач РФ

Людмила Алексеевна Литяева

к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней
ГБОУ ВПО ОрГМУ МЗ РФ

Оксана Васильевна Ковалёва

к.м.н., главный врач ООО Медицинский центр «Диметра»

Марина Викторовна Масакова

В информационно – методическом письме авторами подробно освещены современные представления об этиологии, клинике, диагностике синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у детей. Особое внимание уделено использованию водородного дыхательного теста с лактулозой в диагностике этого синдрома, представлены собственные данные диагностики синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке на аппарате «Gastrolyzer-2» (Великобритания) и его эффективности. Информационно-методическое письмо предназначено для врачей – педиатров, детских гастроэнтерологов, врачей общей практики.

Рецензенты:

Заведующая кафедрой факультетской педиатрии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ д.м.н., профессор Г.В.Санталова

Заведующая кафедрой педиатрии ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ, д.м.н., профессор Г.Ю.Евстифеева

Содержание

1. Введение.....	1
2. Этапы формирования микроэкологии кишечника у детей....	2
3. Как формируется СИБР в тонкой кишке.....	6
4. Клинические проявления СИБР.....	7
5. Этиологические факторы СИБР.....	8
6. Методы диагностики СИБР.....	9
7. Результативность использования ВДТ с лактулозой в диагностике СИБР в тонкой кишке у детей.....	16
8. Диагностические возможности ВДТ с лактулозой у детей.....	17
9. Выводы.....	

Список сокращений.

1. МЭК – микроэкология кишечника.
2. ВУИ – внутриутробное инфицирование.
3. ИВЗ – инфекционно-воспалительные заболевания.
4. ВДТ – водородный дыхательный тест с лактулозой.
5. СИБР – синдром избыточного бактериального роста.
6. ЖКТ – желудочно –кишечный тракт.

Введение.

Патология желудочно – кишечного тракта (ЖКТ) продолжает занимать одно из ведущих мест в структуре заболеваемости у детей и не имеет тенденции к снижению и часто сопровождается функциональными расстройствами кишечника (синдром раздраженной кишки), воспалительными процессами в кишечнике (дуоденит, энтерит, колит); хронический панкреатит, дивертикулярная болезнь, хронические гепатиты различного генеза, глистные инвазии, лямблиоз.

Это во многом обусловлено увеличением контингента детей с нарушениями микробиоты кишечника как на этапе её формирования, так и в результате перенесенных острых кишечных инфекций, ОРВИ, нерациональной антибиотикотерапии, снижающих колонизационную резистентность желудочно-кишечного тракта.

Пищеварительный тракт представляет собой одну из наиболее сложных эко–систем, включающую в себя несколько различных по биологическим характеристикам мест обитания микроорганизмов (биотопов), состав микробиоты которых (полость рта, пищевод, желудок, двенадцатиперстная, тонкая и толстая кишки) различен и специфичен. Важно отметить, что микробиота желудочно–кишечного тракта (ЖКТ) находится в постоянном динамическом равновесии с разнообразными факторами внешней среды, собственного организма и естественной резистентности, которое обусловлено очень тонко сбалансированным взаимодействием между клетками пищеварительной системы, микробной флорой и иммунной системой.

У детей эти взаимодействия носят лабильный характер и зависят от: анатомо–физиологических особенностей ЖКТ; возраста, характера питания и образа их жизни.

Качественное и/или количественное изменение состава микробиоты пищеварительного тракта в различные периоды детства имеют свои особенности и достаточно часто сопровождают физиологические процессы, обусловленные становлением иммунной, эндокринной, нервной и др. систем детского организма и не требуют медикаментозной коррекции. Вместе с тем длительные нарушения микробиоты, сопровождающиеся ростом факультативной микробной флоры, могут приводить к нарушениям гомеостаза и в ряде случаев манифестируют клинически в виде различных симптомов, сопровождающихся нарушениями основных физиологических механизмов (уровень pH в желудке, состоятельность анатомических сфинктеров, активность протеолитических ферментов, холерез, моторика тонкой кишки и структурная целостность ЖКТ), приводя к развитию синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР), характеризующегося повышением не только количества микроорганизмов, но и изменением их спектра со сдвигом в сторону грамотрицательных бактерий и анаэробов, который может проявляться широким спектром клинических симптомов – от незначительных и неспецифических до тяжелых проявлений синдрома мальабсорбции, что затрудняет своевременную диагностику. [1,2,3]

К сожалению, на сегодня традиционная терапия детей с СИБР: селективная деконтаминация (антибиотики) и восстановительная коррекция дисбиотических нарушений (пробиотики) у детей из-за большого числа побочных эффектов антибиотиков и отсутствия адекватной доказательной базы эффективности пробиотиков - недостаточно эффективна. Это диктует необходимость поиска медикаментов, обладающих хорошим профилем безопасности и способных при высокой терапевтической эффективности обеспечить хорошую комплаентность и определяет актуальность нарушений микроэкологии кишечника и внедрения современных методов диагностики, профилактики и терапевтической их коррекции, особенно при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке у детей.

Этапы формирования микробиоценоза кишечника у детей

Первичная микробная контаминация ЖКТ новорожденных начинается внутриутробно микроорганизмами влагалища, кожи и фекалий матери и продолжается в течение первых двух лет жизни на фоне изменения характера питания (от грудного – в расширение диеты с переходом на общий стол), приближаясь по составу к микробиоте взрослого и формируясь окончательно к 12 годам жизни детей. Инфицирование их из окружающей среды носит вторичный характер [2,6].

Формирование микробиоценоза кишечника новорожденных зависит от многих факторов и может нарушаться у детей, инфицированных внутриутробно, при наличии у женщины хронических очагов инфекции, при гестозах, а также патологическое течение беременности может привести к нарушению внутриутробного формирования рецепторов к «родственным» микроорганизмам на слизистой оболочке кишечника плода.

Существенное значение в нарушении становления микробного биоценоза у младенца имеют также раннее и дородовое излитие околоплодных вод, проведение реанимационных мероприятий, рождение ребенка путем кесарева сечения, при котором нарушается естественный процесс колонизации кишечника младенца микрофлорой родовых путей матери, и в составе микрофлоры появляются условно – патогенные представители и госпитальные штаммы микроорганизмов.

Важнейшее влияние на процесс формирования микробиоценоза кишечника младенца оказывает характер вскармливания в первые месяцы жизни (грудное, искусственное, смешанное).

В процессе колонизации ЖКТ на поверхности ворсинок слизистой оболочки (СО) формируется мощная складчатая «биопленка» из разнообразных по морфологии и типам бактерий, фиксированных к эпителиальным клеткам кишечника микроорганизмами аутохтонной (постоянная, индигенная, резидентная) микрофлоры.

Микроорганизмы индигенной микрофлоры в составе биопленки в десятки и сотни раз более устойчивы к воздействию неблагоприятных факторов, по сравнению с тем, когда они находятся в свободно плавающем состоянии [3,7].

Устойчивость индигенной микрофлоры кишечника к неблагоприятным воздействиям определяется также феноменом иммунологической толерантности к нормальной микрофлоре, процесс формирования которой начинается с внутриутробного развития и продолжается после рождения ребенка. В вилочковой железе плода, в ответ на трансплацентарное проникновение микробных антигенов (АГ) матери, образуются предшественники Т-супрессорных клеток. После рождения ребенка эти лимфоциты мигрируют из тимуса в ассоциированную с пищеварительным трактом лимфоидную ткань (пейеровы бляшки). Взаимодействуя с АГ, попавших в организм новорожденного микроорганизмов, предшественники Т-супрессорных клеток дифференцируются в зрелые Т-супрессорные клетки. Последние обеспечивают толерантность иммунной системы новорожденного к микроорганизмам, которые индуцировали у плода формирование предшественников.

В процессах формирования микробиоценоза кишечника, кроме иммунной системы, участвуют и другие механизмы:

- антимикробный эффект секретов желудка, двенадцатиперстной кишки (ДПК), желчи, кишечного сока;
- состав и количество муцина;
- напряженность кислорода по толщине биопленки;
- рН кишечного содержимого;
- уровень пищеварительных ферментов, адсорбированных из полости тонкой кишки и синтезируемых в энтероцитах;
- скорость обновления, созревания и метаболизма мукозного эпителия, определяющих синтез витаминов и пищеварительных ферментов,

расщепляющих экзогенно поступающие биологически активные вещества (белки, жиры и углеводы).

У плода, новорожденных и детей до одного года основным энергетическим субстратом для роста и развития являются углеводы пищи:

- полисахариды (крахмал, декстрины);
- дисахариды (сахароза, лактоза, мальтоза);
- моносахариды (глюкоза, фруктоза, галактоза);

Последние расщепляются в пищеварительном тракте ферментами, синтезируемыми в щеточной кайме энтероцитов кишечника, преимущественно толстой кишки (табл. 1).

Основным углеводом, поступающим с пищей, как у плода, так и новорожденных является лактоза. При попадании в пищеварительный тракт, под влиянием лактаз (β -галактозидазы) эпителиальных клеток тонкой кишки, лактоза гидролизуется с образованием глюкозы и галактозы. Метаболизм лактозы, в этих случаях, зависит от количества выработки энтероцитами тонкой кишки расщепляющего ее фермента – лактазы. У плода и детей до 2 мес. жизни уровень лактазы превышает в 2–4 раза таковой у детей в возрасте от 3 до 11 мес. В связи с чем в возрасте 2 мес. наступает физиологический дефицит выработки лактазы энтероцитами тонкой кишки. Избыток лактозы, поступающей с грудным молоком и/или молочными смесями в этом возрасте, приводит к изменению pH кишечного содержимого в сторону защелачивания. Важно отметить, что при pH ниже 3,4–4,0 создаются условия для активации роста в тонкой кишке факультативной и транзиторной микрофлоры (энтерококки, лактозо–негативная кишечная палочка, клебсиелла, протей и др.). Клинически эти состояния сопровождаются метеоризмом, кишечными коликами и водянистой диареей.

К другим механизмам утилизации экзогенной лактозы относится способность самих микроорганизмов индигенной микрофлоры толстой кишки (бифидобактерии, кишечные палочки, лактобациллы, клостридии, вейоллонеллы и др.) продуцировать высокоактивную лактазу. Микробная

биотрансформация лактозы представителями индигенной микрофлоры ЖКТ имеет место не только в толстой кишке, но и верхних отделах пищеварительного тракта.

Не менее важно, что формирование микроэкологии кишечника у детей обусловлено генетически детерминированной толерантностью к индигенной микрофлоре и, сформированной внутриутробно, колонизационной резистентностью к ауто– и аллохтонным микроорганизмам матери. Немаловажная роль при формировании МЭК принадлежит также уровню лактазы, вырабатываемой эпителиоцитами тонкой кишки, и способности индигенной микрофлоры к метаболизму экзогенной лактозы. Инфицирование новорожденных из окружающей среды и нарушения МЭК на фоне приема АБ носят вторичный характер.

Функции нормальной микрофлоры кишечника

- 1. Защитная (обеспечение колонизационной резистентности)
- 2. Участие в переваривании белков, жиров и углеводов
- 3. Обеспечение клеток пищеварительного тракта энергией
- 4. Образование витаминов: В12, А, Д, Е, К, РР, К
- 5. Обезвреживание токсических продуктов и их соединений
- 6. Защита от развития пищевой аллергии
- 7. Регуляция поведенческих реакций, в том числе аппетита, сна, настроения, циркадных циклов
- 8. Выработка биологически активных веществ, в том числе «Гормонов счастья» – эндорфины, энкефалины.
- 9. Обеспечение интеллекта и долголетия человека

Как формируется СИБР?

При избыточном росте условно – патогенные микроорганизмы быстро размножаются, подавляют нормальную микрофлору и, заселяя новые территории в желудочно – кишечном тракте – тонкую кишку, формируя синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР), характеризующийся не только увеличением количества условно-

патогенных микроорганизмов, но и изменением спектра микрофлоры со сдвигом её в сторону грамотрицательных бактерий и анаэробов.

У 30% здоровых людей тонкая кишка в норме почти стерильна, у остальных – имеет низкую плотность заселения бактериями, которая увеличивается по мере продвижения к ободочной кишке и только в дистальном отделе подвздошной кишки обнаруживается микрофлора фекального типа: энтеробактерии, стрептококки, анаэробы рода бактероидов и др.

В тонкой кишке нарушаются процессы переваривания и всасывания жизненно важных витаминов, микроэлементов, белков, жиров и углеводов.

Под СИБР понимается патологическое состояние, в основе которого лежит повышенное заселение тонкой кишки фекальной или орофарингеальной микрофлорой, сопровождающееся хронической диареей и мальабсорбцией (в первую очередь жиров и витамина В12). Увеличение количества условно-патогенной микрофлоры в тонкой кишке выявляется в 70–95% случаев хронической патологии кишечника. При СИБР не только увеличивается количество, но и меняется спектр микроорганизмов со сдвигом в сторону грамотрицательных бактерий и анаэробов.

Клинические проявления СИБР неспецифичны: они отражают степень распространенности воспаления слизистой оболочки кишки, «наслаиваются» на проявления основного заболевания, являющегося причиной развития СИБР. Более тяжелые симптомы, включая мальабсорбцию, дефицит нутриентов и расстройство метаболизма костной ткани, указывают на осложнения СИБР. Неспецифичность этих симптомов часто бывает причиной диагностических ошибок и требует дифференциального диагноза с синдромом раздраженной кишки, непереносимостью лактозы или фруктозы. (Плотникова).

Признаки и симптомы заболевания зависят от количества бактерий и их видового состава. Если преобладает избыточный рост бактерий, метаболизирующих желчные соли в неконъюгированные или нерастворимые

соединения, то развивается клиническая картина мальабсорбции жира или диарея, вызванная желчными кислотами. Деконъюгированные желчные кислоты могут оказывать токсический повреждающий эффект на энтероциты, что нарушает не только ассимиляцию жиров, но и углеводов и белков.

При избыточном росте бактерий, которые преимущественно метаболизируют углеводы в короткоцепочечные жирные кислоты и газ, в клинической картине преобладают вздутия живота без диареи, поскольку образующиеся продукты метаболизма могут абсорбироваться.

Клинические проявления СИБР зависят от тяжести заболевания, в то же время корреляционной связи между количеством бактерий в тонкой кишке и выраженностью симптомов нет. У пациентов с СИБР часто развиваются значительные нарушения всасывания, а также типичные симптомы вздутия живота. В настоящее время считается, что у большинства пациентов с СИБР клинически нет дефицита веса, витаминов и микроэлементов, вызванных мальабсорбцией. В этих случаях типичные симптомы являются неспецифическими, и включают в себя вздутие живота, метеоризм и диарею. Только в редких случаях (в основном, связанные с тоще-подвздошным шунтированием или синдромом короткой кишки) возможно развитие витаминной и минеральной недостаточности, в том числе жирорастворимых витаминов А или Д, витамина В12 и железа. (ДиСтефано 2001)

Отмечается дефицит витаминов В12, А,Д,Е,К, аминокислот, углеводов, жирных кислот, необходимых для нормального его развития, дефицит желчных кислот и ферментов, участвующих в переваривании пищи, развитие органических поражений (жировые отложения в печени, желчнокаменная болезнь, недостаточность поджелудочной железы). В случае проникновения микробов за пределы желудочно – кишечного тракта, они заселяют другие

органы и системы (печень, желчный пузырь, почки, легкие, рото-и носоглотку и др.)

Этиологические факторы СИБР.

К наиболее важным этиологическим факторам СИБР у детей относятся следующие:

- нарушение функции илеоцекального клапана (воспалительные, опухолевые процессы, первичная функциональная недостаточность);
- последствия хирургических операций (анатомическая или хирургически сформированная слепая петля; тонкотолстокишечный анастомоз или свищ, ваготомия, холецистэктомия, резекция тонкой кишки);
- заболевания ЖКТ, связанные с моторными расстройствами, – гастростаз, дуоденостаз, стаз содержимого в тонкой и толстой кишке (хронические запоры, в том числе у больных диабетом);
- нарушения полостного пищеварения и всасывания (мальдигестия и мальабсорбция), в том числе связанные: с ахлоргидрией разного происхождения (оперированный желудок, хронический атрофический гастрит, длительный прием ингибиторов протонной помпы), внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (хронический панкреатит), с патологией желчевыводящих путей (желчнокаменная болезнь, хронический холецистит);
- энтеропатии (дисахаридазная недостаточность и прочие пищевые интолерантности);
- длительный пищевой дисбаланс;
- хронические воспалительные заболевания кишечника, дивертикулиты, синдром короткой кишки;
- поступление бактерий из внекишечного резервуара (например, при холангите);
- местные и системные иммунные нарушения – лучевое, химическое воздействие (цитостатики), СПИД;

- антибиотикотерапия;
- стрессы различного происхождения;

Методы диагностики СИБР.

Применяемые на сегодняшний день в клинической практике методы диагностики СИБР имеют определенные ограничения и недостатки.

Посев кала для оценки микробного биоценоза кишечника

Недостатки: даже при максимальном приближении к правилам проведения микробиологических исследований может дать представление о микробном составе лишь 12-15 типизируемых видов бактерий дистального отдела толстой кишки.

«Золотым стандартом» является посев аспирата тонкой кишки на питательную среду.

Недостатки: инвазивность

Избыточный бактериальный рост может затрагивать наиболее дистальные участки тонкой кишки вне пределов досягаемости инструментария.

Помимо посева микрофлоры тонкой кишки, для установления избыточного бактериального роста применимы другие методы, основанные на изучении концентрации индикана, продуцируемого индолположительными микроорганизмами, фенола и паракрезола, являющихся метаболитами аэробных (в меньшей степени) и анаэробных (в большей степени) микроорганизмов, а также способ диагностики состояния микробиоценоза различных биотопов, в том числе кишечника, основанный на определении короткоцепочечных (монокарбоновых) жирных кислот (КЦЖК), являющихся метаболитами в основном анаэробных родов микроорганизмов, методом газожидкостного хроматографического анализа [6].

К непрямым методам диагностики СИБР относятся тесты, основанные на изучении метаболитов микрофлоры. Это ^{14}C - или ^{13}C -гликохолатный, ^{14}C -D-

или ^{13}C -D-ксилозный дыхательные тесты, для выполнения которых необходимы изотопы и специализированная лаборатория, а также водородные дыхательные тесты с лактулозой, глюкозой, лактозой и другими сахарами.

В 2008 г. был принят Римский консенсус по водородным тестам, в котором изложены рекомендации международных экспертов для клинической практики относительно показаний и методов проведения водородных дыхательных тестов при заболеваниях пищеварительного канала [8]. Метод дешев, прост, однако многие практикующие врачи не только не знают основных положений консенсуса, но и до сих пор вообще не знакомы с этим тестом, не знают его диагностических возможностей, определенных ограничений и недостатков [9].

Метод основан на том, что при нарушении всасывания или избыточном бактериальном росте в тонком кишечнике поглощенные углеводы (глюкоза, фруктоза, лактулоза, галактоза, ксилоза, лактоза и т. д.) или вещества, схожие с углеводами по молекулярной структуре (сорбитол, ксилит, маннитол и т. д.), вызывают увеличение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе. Если газы не утилизируются бактериями, они абсорбируются, а затем выделяются с дыханием или во время опорожнения кишечника. В частности, водород может быстро всасываться в кровь и выделяться легкими, что является логичным обоснованием водородного дыхательного теста, широко используемого для определения мальабсорбции углеводов. Абсорбированный H^2 практически полностью удаляется из крови за один пассаж через легкие, таким образом, уровень экскреции водорода должен быть эквивалентен его абсорбции в кишечнике. Около 14–20% H^2 , высвобождаемого в толстой кишке, экскретируется через легкие. Таким образом, концентрация водорода в выдыхаемом воздухе может быть мерой его кишечной продукции. Данный тест характеризуется следующими преимуществами:

- неограниченным доступом к бактериям всех отделов пищеварительного тракта (в отличие от глюкозы, которая позволяет оценить избыточный рост только в проксимальных отделах тонкого кишечника);
- хорошей корреляцией между скоростью продукции водорода в пищеварительном тракте и скоростью выделения водорода легкими;
- четким разграничением метаболической активности бактерий и их хозяина.

При помощи водородных дыхательных тестов можно диагностировать широкий спектр нарушений работы ЖКТ:

- увеличение времени транзита углеводов по желудочно-кишечному тракту;
- синдром избыточного бактериального роста;
- мальабсорбция или мальдигестия некоторых углеводов;
- непереносимость лактулозы, сахарозы, лактозы.

Лактулоза является искусственным синтетическим дисахаридом, состоящим из фруктозы и галактозы. В организме человека не существует фермента, способного разложить ее на моносахариды. Концентрация водорода в выдыхаемом воздухе при водородном дыхательном тесте с лактулозой может соответствовать разным типам графиков:

- нормальный — в тонком кишечнике лактулоза не разлагается, при достижении толстого кишечника она подвергается брожению с выделением водорода, который всасывается в кровь и выделяется с выдыхаемым воздухом;
- патологический — при избыточном бактериальном росте лактулоза подвергается брожению уже в тонком кишечнике, концентрация водорода достигает максимума раньше.

Тест с лактулозой является наиболее распространенным неинвазивным тестом для определения времени кишечного транзита различных углеводов. После базового выдоха обследуемым предлагается выпить раствор лактулозы

в небольшом (50–150 мл) количестве воды: детям до 6 мес — 3,34 г (5 мл), детям старше 6 мес — 6,68 г (10 мл), взрослым — 10 г (15 мл). Непосредственную регистрацию измерений производит обученная медсестра, заключение дает гастроэнтеролог, клиническую оценку и лечение проводит врач, направивший пациента на обследование. Диагностическим считается повышение концентрации водорода свыше 15 м. д. Ранний пик концентрации H_2 говорит о синдроме избыточного бактериального роста, задержка роста концентрации H_2 указывает на удлинение времени кишечного транзита. Проводится тест в течение 2,5–4 часов, пациент делает выдохи в трубку прибора или специальный, герметически закрывающийся пакет определенного объема, через каждые 15–30 минут, в зависимости от фазы исследования (рис.1).

Рисунок 1.



Для точности теста необходимо, чтобы продукция водорода из неабсорбированного углевода тестовой пищи бактериями толстой кишки приводила к четко различимому повышению водородного сигнала в выдыхаемом воздухе. На основании результатов исследований целесообразно воздерживаться от приема пищи в ночь перед обследованием. Кроме того, изменять выделение водорода с выдыхаемым воздухом может

курение, поэтому пациентам запрещается курить до и во время прохождения теста.

Легкие – это орган не только дыхания, но и выделения различных субстанций. В составе выдыхаемого воздуха присутствуют газы, которые образуются в процессе метаболизма кишечных бактерий. Продуктом жизнедеятельности анаэробных бактерий, заселяющих кишечник, является водород.

Анаэробные бактерии метаболизируют в основном молекулы углеводов. В результате ферментации образуется углекислый газ, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) и водород. Углекислый газ обеспечивает вздутие живота. КЦЖК повышают осмотическое давление в просвете кишки, в результате происходит задержка жидкости и может появиться диарея. Водород всасывается в системный кровоток и выделяется с легкими.

В толстой кишке в 1 мл кишечного содержимого содержится 10^{15} анаэробных бактерий, в тонкой кишке – всего 10^2 - 10^5 бактерий в 1 мл. Если количество анаэробных бактерий в тонкой кишке превышает 10^5 , диагностируется синдром избыточного бактериального роста.

Концентрация водорода в выдыхаемом воздухе, которое можно измерить количественно при проведении водородного дыхательного теста, отражает количество бактерий и их метаболическую активность в кишечнике. Время, за которое концентрация водорода повышается при проведении дыхательного теста, указывает на отдел кишечника, в котором происходят процессы ферментации.

Показаниями для проведения водородного дыхательного теста (ВДТ) являются:

- Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке
- Определение oro-цекального времени пассажа пищи
- Запор
- Диарея

- Синдром раздраженного кишечника
- Экзокринная недостаточность поджелудочной железы, стеаторея, креаторея
- Дивертикулез тонкой кишки
- Вздутие живота, избыточное газообразование
- Непереносимость отдельных продуктов питания
- Хронические воспалительные заболевания кишечника, сочетающиеся с мальабсорбцией углеводов
- Оценка эффективности лечения при целиакии

Противопоказания к проведению ВДТ:

Абсолютные:

- Имеющаяся врожденная непереносимость фруктозы или подозрение на нее
- Имеющаяся гипогликемия голодания или подозрение на нее

Относительные:

- Применение антибиотиков (последние 4 недели).
- Подготовка к проведению колоноскопии (последние 4 недели)
- Рентгенологическое исследование кишечника (последние 4 недели)
- Илеостома.

Подготовка пациента.

Перед проведением теста пациент не должен принимать пищу минимум 14 часов (воду пить можно).

Нежелательно употреблять молоко и/или соки за сутки до проведения теста.

Последний прием пищи должен быть легким и, в идеале, не содержать клетчатки.

За сутки до проведения теста пациенту рекомендуется избегать приема лука, чеснока, капусты, бобовых и любых маринованных овощей.

За 12 часов до проведения теста пациент не должен курить и жевать

жевательную резинку.

В день проведения теста можно принимать медикаменты, запивая их питьевой водой, за исключением витаминов, слабительных и антибиотиков.

Пациенты, носящие зубные протезы, в день проведения теста, не должны использовать клейкие вещества для зубных протезов.

Нет ограничений для чистки зубов.

Антибиотики могут повлиять на результаты теста в течение 4 недель после прекращения их приема.

Применение слабительных, содержащих лактулозу, должно быть прекращено как минимум за 3 дня до проведения теста.

После подготовки к исследованию кишечника (ФКС, ирригоскопия, рентгенологическое исследование тонкой кишки) для восстановления кишечной микрофлоры требуется до 4 недель. Не рекомендуется проведение теста раньше этого времени.

Методика проведения ВДТ.

Измерение производится в сидячем положении в спокойном состоянии после 14-часового голодания.

Проводится медленный выдох в прибор и первое измерение исходного уровня водорода натошак. Тест может быть начат, если базальный уровень концентрации водорода составляет менее 5 ppm. Далее обследуемый принимает раствор лактулозы 15 мл, разведенный в 250 мл воды. Следующие измерения проводятся на 15, 30, 45, 60, 90, 120 и 150-й минуте. Общее время проведения теста составляет 2,5 ч.

Лактулоза – дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы, не расщепляется в желудке и тонкой кишке и не всасывается, метаболизируется в толстой кишке кишечными бактериями. В норме подъем уровня водорода происходит только после достижения лактулозой толстой кишки – через 90-120 минут.

Симптомы, которые могут возникать при проведении ВДТ: урчание живота, вздутие, диарея, боли в животе, тошнота, изжога, отрыжка,

усталость, головокружение, головная боль, ощущение холода или жара, покалывание в конечностях, парестезии, зуд, чувство беспокойства.

Результаты собственных исследований.

Проведено обследование 47 детей с патологией ЖКТ и ожирением 3 - 12 лет, наблюдавшихся в ООО медицинский центр «Диметра» (главный врач – к.м.н. М.В.Масакова) г.Оренбурга: копрологическое, микробиологическое исследование фекалий, анализ кала на наличие паразитов, кишечные инфекции были исключены с помощью трехкратного бактериологического анализа фекалий, трехкратное обследование по методу Т.И.Авдюхиной на лямблиоз, УЗИ внутренних органов, а также проанализированы карты их развития (форма №112). Для выявления СИБР использован дыхательный водородный тест (ВДТ) с лактулозой, имеющий неограниченный доступ к бактериям всех отделов пищеварительного тракта (в отличие от глюкозы, которая позволяет оценить избыточный рост только в проксимальных отделах тонкого кишечника). Исследование проводили на приборе Gastrolyzer – 2, производства Bedfont scientific LTD; Великобритания. За 12 часов до исследования детям запрещался приём пищи для минимизации базовой экскреции водорода. Тест проводился натощак, измерялась исходная концентрация водорода в выдыхаемом воздухе. Затем через каждые 20 минут в течение трёх часов после пероральной нагрузки лактулозой (5 мг/кг). Концентрация водорода измерялась в показателях ppm.

Критериями СИБР служили: увеличение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе (>15 ppm) в течение первых 30-60 минут исследования и ускорение «пика» его нарастания. Повышение концентрации водорода как минимум на 10 ppm даже при отсутствии клинических проявлений также расценивалось как положительное. [1]

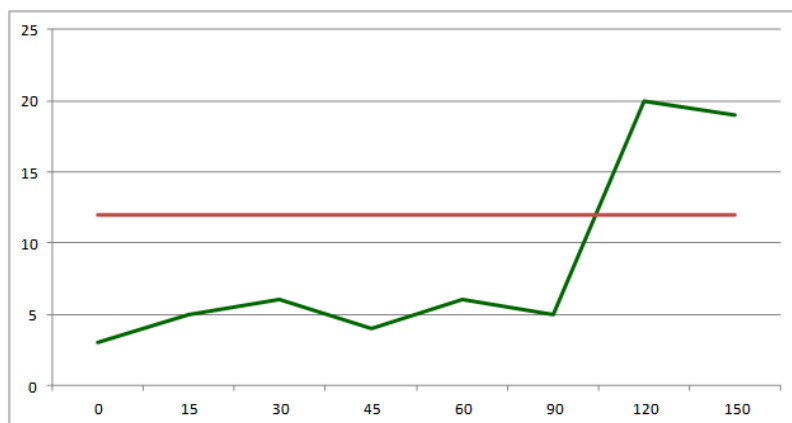
Ровная кривая на протяжении 3-х часов исследования с возможными отклонениями не более чем на 5 ppm считалась нормой.

Диагностические возможности ВДТ с лактулозой в выявлении синдрома избыточного бактериального роста у детей.

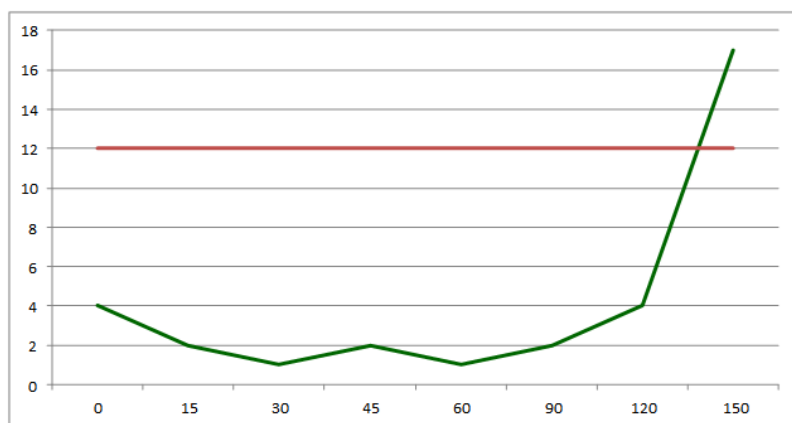
1. Выявление замедления пассажа по кишечнику.
2. Выявление синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке с полноценной функцией илеоцекального клапана.
3. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке с недостаточностью илеоцекального клапана.
4. Недостаточность илеоцекального клапана, ретроградный илеит, синдром избыточного бактериального роста в терминальном отделе тонкой кишки.

Результаты ВДТ с лактулозой.

1. Вариант нормы.



2. Замедление пассажа по кишечнику.

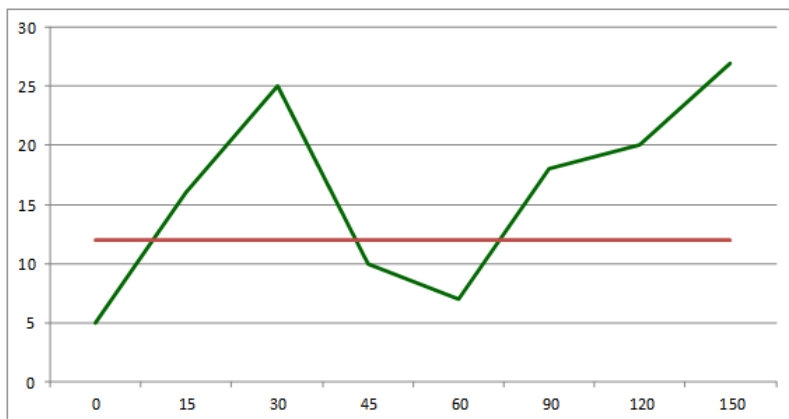


Повышение уровня водорода только на 150-й минуте проведения теста встречается при замедлении моторики кишечника.

3. Синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке с полноценной функцией илеоцекального клапана.

Повышение уровня водорода более чем на 10 ppm от базального уровня

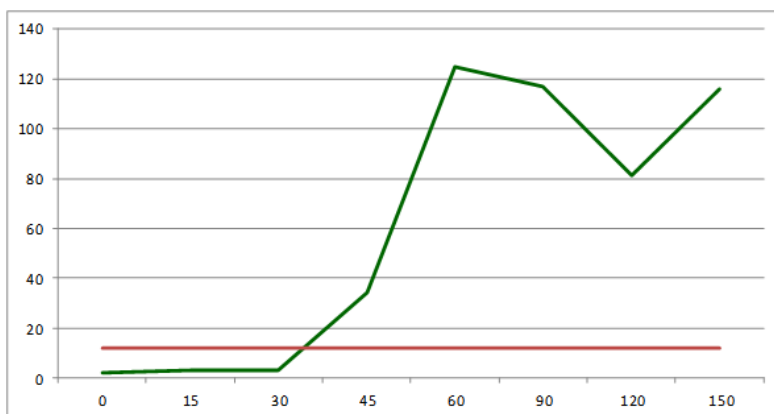
в течение 30-60 минут от начала проведения теста свидетельствует о наличии СИБР в тонкой кишке.



Ранний подъем кривой (через 30 минут), затем некоторое снижение (через 45-60 минут) и новый подъем (между 60-й и 90-й минутой).

1-й пик свидетельствует о наличие избыточного бактериального роста в тонкой кишке. 2-й пик – ферментация лактулозы в толстой кишке с полноценной функцией илеоцекального клапана.

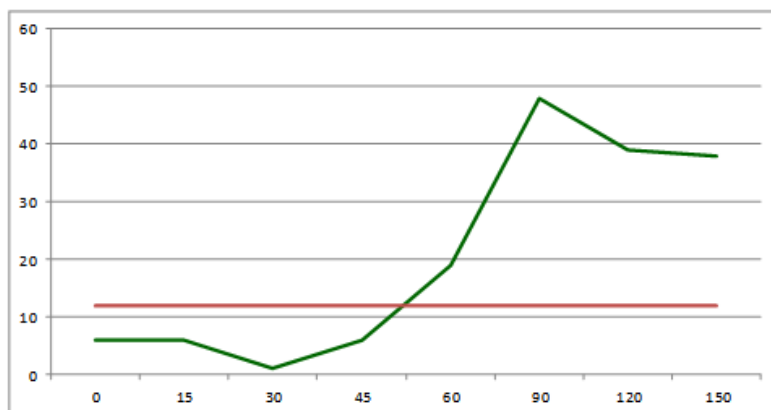
4. СИБР в тонкой кишке с недостаточностью илеоцекального клапана.



Подъем кривой на 45 минуте проведения теста, который сохраняется до 90-й минуты, превышая исходный уровень как минимум на 20 ppm и отсутствие снижения между 1-м и 2-м наивысшим показателем.

Ранний подъем уровня водорода свидетельствует о бактериальном росте в тонкой кишке. Затем можно предполагать ретроградный заброс химуса из толстой в тонкую кишку через илеоцекальный клапан при повышении давления в слепой кишке.

5. Недостаточность илеоцекального клапана, ретроградный илеит, СИБР в терминальном отделе тонкой кишки.



Подъем уровня водорода на 60 минуте проведения теста на 13 ppm от исходного и дальнейший подъем кривой на 90-120 минуте.

В такой ситуации необходимо оценить клинические симптомы:

№ измерения	Время от начала теста	Время по часам	Симптомы, при проведении теста	Результаты измерения
1	0 минута	8.30	чувство надувания в левой верхней части живота	6
2	15 мин	8.45	«надувание» стало сильнее	6
3	30 мин	9.00	вздутие там же, «рыбий пузырь»	1
4	45 мин	9.15	небольшая боль в том же месте	6
5	60 мин	9.30	урчание живота, тошнота	19
6	90 мин	10.00	урчание живота	48
7	120 мин	10.30		39
8	150 мин	11.00		38

В данном случае имеют место: вздутие, небольшая боль, урчание живота, которые усилились при проведении теста. Болезненность при пальпации в правой подвздошной области.

Эти признаки свидетельствуют о том, что содержимое толстой кишки забрасывается в тонкую, что приводит к избыточному бактериальному росту в терминальном отделе тонкой кишки, остальная ее часть остается интактной, т.е. имеет место нарушение функции илеоцекального клапана с развитием рефлюкс-илеита.

Результаты и их обсуждение.

Возрастной состав обследованных детей был следующим: 3 года – 12 детей, 5 лет – 4, 6 лет – 11, 9 лет – 10, 11 лет – 7, 12 лет – 3 ребенка. Из них девочек – 28, мальчиков – 19.

Причинами обращения были: периодические боли в животе (75%), запоры (25%), избыточная прибавка веса (25%), «овечий» кал (20%), изжога (20%), жидкий непереваренный стул (20%), вздутие живота (20%), тяжесть в желудке (8%), неприятный запах изо рта (8%), кишечные колики (8%), сниженный вес (8%), затрудненная дефекация (8%), кислый привкус во рту (8%), урчание в животе (8%), частые ацетонемические приступы (8%).

Все дети состояли на диспансерном наблюдении у гастроэнтеролога с диагнозами: хронический поверхностный гастрит (42%), реактивная панкреатопатия (37%), функциональный запор (25%), гастроэзофагеально – рефлюксная болезнь (20%), холецистит (18%), дискинезия желчевыводящих путей (12%), хронический колит (7%). Из них 33% состояли также на диспансерном учете и у эндокринолога с диагнозом: экзогенно – конституциональное ожирение I (69%) и II (31%) степени. Простая форма.

У всех матерей наблюдаемых детей в период беременности регистрировались антенатальные факторы риска ВУИ: токсикоз первого триместра беременности (73%), угрозы прерывания (43,7%), анемия (64%), гестоз (61%), хроническая внутриутробная гипоксия плода (62%), многоводие (23%), фето-плацентарная недостаточность (19%). Помимо этого, у части беременных имела место патология урогенитального тракта: хр.пиелонефрит (25%), неспецифический вульвовагинит (57%), цистит (12%).

Экстрагенитальная патология была представлена хроническим гастритом (48%), холециститом (15%), ДЖВП (11%). Роды у большинства женщин были физиологические, в срок 39-40 недель (75%), у 7% - на сроке 37 недель, у 18% -путем кесарева сечения.

Послеродовый период почти у 1/3 протекал неблагоприятно: субинволюция матки (33%), мастит (6%), антибиотикотерапия (3%).

Все дети родились с нормальным физическим развитием (масса тела =3500±200г, рост=54±2см) с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов (69%), 8/8 баллов (31%), были приложены к груди в первые сутки и находились на совместном пребывании с матерью. Выписаны из роддома преимущественно на 5-е сутки (92%) , на 6-е сутки – (8%). У 1/3 из них регистрировалась конъюгационная гипербилирубинемия.

В первый месяц жизни у 1/3 детей отмечалось беспокойное поведение, вздутие и урчание в животе, при этом нарушений характера стула у них не было. Ко 2-3-му месяцу количество детей с подобными жалобами возросло до 75% и сопровождалось у большинства из них (64%) появлением разжиженного и не переваренного стула с пропитыванием пеленок, с примесью прозрачной слизи. У части детей (25%) болей в животе не было. У 20% из них регистрировалась склонность к запорам, у 5% стул был 1-2 раза в сутки, кашицеобразным, без патологических примесей.

На грудном вскармливании до 1 года было 58% обследованных детей, 42% - находились на искусственном вскармливании с 4-6 месяцев.

Следует отметить частоту встречаемости инфекционно - воспалительных заболеваний: неоднократные ОКИ – почти у половины из них (47%), частые ОРВИ (88%), у девочек – неспецифические вульвовагиниты (78%), синехии малых половых губ (44%); ветряная оспа (72%).

Исследования микробиоты кишечника в первый год жизни выявили нарушения становления нормофлоры (снижение количественного уровня бифидо – и лактобактерий ниже 10⁶КОЕ/г) с пролиферацией различных представителей условно – патогенной флоры (титр более 10⁶КОЕ/г, наиболее частыми из которых были аэробные грамотрицательные бактерии (АЭГОБ): *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp. нередко в ассоциации с грамположительными кокками - *Staphylococcus* spp. (превышающей диагностический титр 10⁶ КОЕ/г).

Состояние детей на момент осмотра было удовлетворительным. Кожные покровы были обычного цвета, умеренной влажности. У 33% из них отмечалась избыточная масса тела (индекс массы тела (ИМТ) = $33,5 \pm 2,8$) с отложением жира преимущественно на животе (толщиной жировой складки 8 ± 2 см). Почти у всех детей отмечалась обложенность языка у корня белым налетом. При пальпации живота отмечалась болезненность в околопупочной области у 50%, болезненность и уплотнение сигмовидной кишки регистрировалось у 16%, у 27% - болезненность в зоне Шоффара.

У большинства детей (75%) стул был регулярным, причем у 1/5 из них (20%) – 3 и более раз в сутки, кашицеобразным и непереваренным. У части пациентов (25%) отмечались постоянные запоры, у некоторых (8%) - с затрудненной дефекацией, «овечьим» характером каловых масс у 20%.

При копрологическом исследовании у 78% детей были выявлены стеато – и амилорея, у 25% - признаки воспаления (слизь, лейкоциты), у 16% - трипельфосфаты+++.

Анализ кала на гельминты был отрицательным у всех обследованных.

37% детей было проведено УЗИ, где были выявлены признаки диффузных реактивных изменений поджелудочной железы, дисфункции желчного пузыря.

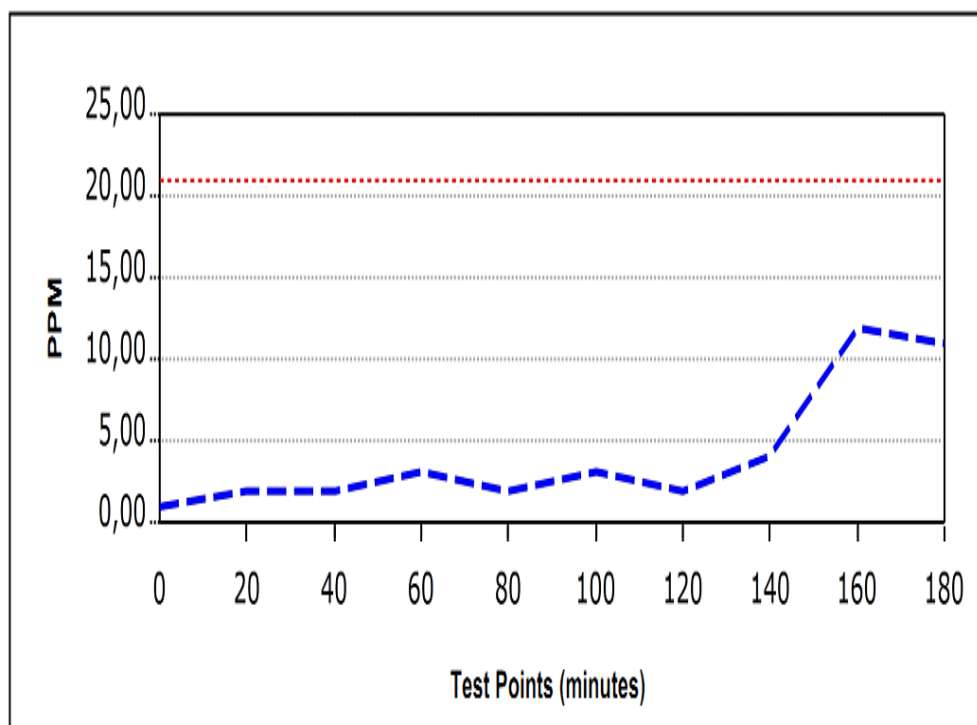
Результаты микробиологических исследований фекалий на момент обследования вновь выявили дефицит бифидофлоры (69%), синдром атипичных эшерихий (64%) на фоне превалирования различных аэробных грамотрицательных и грамположительных условно – патогенных бактерий (УПБ), нередко с их ассоциативным ростом. В спектре УПБ по-прежнему преобладали АЭГОБ: *Klebsiella* spp. (33%), *Proteus* spp. (17%), *Enterobacter* spp. (11%), *Citrobacter* spp. (10%), в сочетании с аэробной грамположительной флорой: *Staphylococcus* spp. (66%), *Enterococcus* spp. (11%), *Streptococcus* spp. (9%).

Результаты проведенных водородных дыхательных тестов с лактулозой показали, что натошак у почти у всех детей (45) уровень

водорода в выдыхаемом воздухе был в пределах нормы (2 ± 2 ppm). Однако у 2 пациентов при правильной подготовке к исследованию базальная концентрация водорода была высокой (8 и 9 ppm).

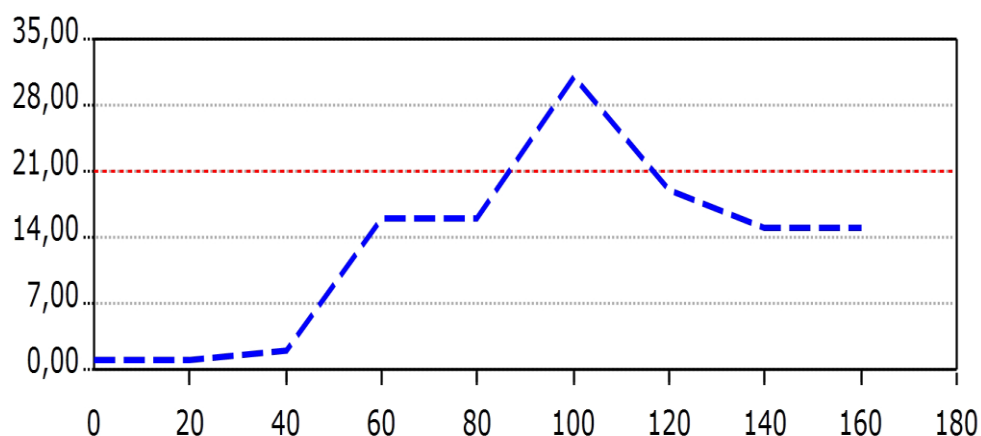
У 1/3 (33%) из них уровень водорода в выдыхаемом воздухе в течение 90-120 минут был в пределах нормы и имел примерно одинаковое значение ($\text{ppm} = 5 \pm 3$) и стал повышаться через 120 минут исследования ($\text{ppm} = 12 \pm 2$). Это свидетельствует о нормальной скорости ороцекального транзита и расщеплении лактулозы в толстом отделе кишечника. (рис.2.) Следует отметить, что в период проведения теста эти дети никаких жалоб не предъявляли.

Рис.2. Результат ДВТ с лактулозой у детей без СИБР.



Однако у 2/3 детей (77%) повышение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе (>10 ppm) начало регистрироваться уже к концу первого часа и достигло «пика» к концу второго часа и только в начале третьего часа (140 минута) концентрация водорода в выдыхаемом воздухе стала уменьшаться. Это свидетельствует об избыточном обсеменении тонкой кишки микроорганизмами и расщеплении лактулозы бактериями в этом отделе кишечника.(рис.3.)

Рис.3. Результат ДВТ с лактулозой у детей с СИБР.



Во время проведения ВДТ некоторые из этих пациентов отмечали дискомфорт: повышенное газообразование и флатуленцию (25%), вздутие живота (20%), появление диареи (20%), слабость (8%).

Важно отметить, что результаты водородного дыхательного теста с глюкозой у этих детей оказались недостаточно информативным.

Таким образом, результаты проведенных исследований детей дошкольного и младшего школьного возраста с патологией желудочно – кишечного тракта показали высокую информативность (77%) водородного дыхательного теста с лактулозой на аппарате «Gastrolyzer-2» (Великобритания) в диагностике синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, точно отражая время oroцекального транзита пищи и полноценность функционирования илеоцекального клапана.

СИБР в тонкой кишке диагностировался преимущественно у детей с нарушениями кишечной микробиоты на этапе её формирования – триггерами для развития которых послужили антенатальные факторы риска, наиболее частыми из которых были: токсикоз первого триместра беременности, угрозы прерывания, хроническая внутриутробная гипоксия плода, гестоз, анемия. Это определяет перспективность превентивного обследования этой категории детей с использованием ВДТ с лактулозой.

СИБР в тонкой кишке не выявил специфических клинических особенностей, что в большинстве случаев стало причиной неправильной оценки предъявляемых пациентами жалоб и назначения только симптоматической терапии.

Высокие диагностические возможности ВДТ с лактулозой в диагностике СИБР позволяют рекомендовать этот метод для широкого внедрения в практическое здравоохранение как метод экспресс – оценки СИБР в тонкой кишке у детей. Это позволит повысить своевременность диагностики этого синдрома и адекватной терапевтической коррекции.

Список литературы.

1. М.Ледоховски. Методическое пособие «Водородные дыхательные тесты».-2008г.-58с.
2. Е.Ю.Плотникова, М.В.Борщ, М.В.Краснова, Е.Н.Баранова. Некоторые аспекты диагностики и лечения синдрома избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки в клинической практике.- Лечащий врач.- №2 (13):26-31.
3. В.Г.Передирый, С.М.Ткач, А.К.Сизенко, О.В.Швец. Клиническое применение водородных дыхательных тестов в гастроэнтерологии.- Гастроэнтерология.-№4(54).-2010:26-33.
4. Lauritano E.C., Gabrielli M., Scarpellini E. et al. Small intestinal bacterial overgrowth recurrence after antibiotic therapy// *Am.J.Gastroenterol.*-2008.- Vol.103.-P.2031-2035.
5. Saad R., Chey W. Breath tests for gastrointestinal disease the real deal or just a lot of hot air?// *Gastroenterology.*-2007.-Vol.133.-P.1763-1766.
6. Shar E.D., Basseri R.J., Chong K., Pimentel M. Abnormal breath testing in IBS A meta-analysis// *Dig.Dis.Sci.*-2010.-Vol.55,#9.-P.2441-2449.
7. Rautava,S. et al. *Nat.Rev.Gastroenterol.Hepatol.* advance online publication 14 August 2012 Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease.
8. Ю.А.Кучерявый, Т.С.Оганесян. Синдром избыточного бактериального роста. *РЖГГК.*-№5.-2010.- С. 63-68.
9. Е.В.Лузина, Н.В. Ларева, Г.Гришкина, Н.А.Жилина Информационное письмо «Водородный дыхательный тест в диагностике синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке».-Чита.-2014.-с.
10. Di Stefano M., Miceli E., Missanelli A. et al. Absorbable vs. non – absorbable antibiotics in the treatment of small intestine bacterial overgrowth in patient with blindloop syndrome // *Aliment.Pharmacol. Ther.*- 2005/-Vol.21,N.8.-P.985-992.

